

**Der statistische Zusammenhang zwischen
postklimakterischen Blutungen
ohne morphologischen Befund
und später auftretenden Ovarial-Neoplasmen**

Jutta Freifrau von Gumpenberg

1975

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Professor Dr.med. Josef Zander
Direktor der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Der statistische Zusammenhang
zwischen postklimakterischen Blutungen
ohne morphologischen Befund
und später auftretenden Ovarial-Neoplasmen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jutta Freifrau von Gumpenberg
aus München
1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. Julius Ries

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. Josef Zander

Dekan: Prof.Dr.med.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.März 1975



Inhalt

1.	Die Krebs-Vorsorgeuntersuchung in der Gynäkologie	S. 2
1.1	Die Arten der weiblichen Genital- karzinome nach der Lokalisation	S. 2
1.2	Die Treffsicherheit der Frühdiagnose bei den einzelnen Genitalkarzinomen	S. 3
2.	Das Problem der Früherkennung des Ovarialkarzinoms	S. 6
2.1	Der derzeitige Stand des Wissens über Risikofaktoren und Frühsymptome des Ovarialkarzinoms	S. 7
2.2	Postklimakterische Blutungen ohne morphologischen Befund als hypo- thetisches Symptom des Ovarialkarzinoms	S. 13
2.3	Statistische Überprüfung des Zusammen- hanges zwischen Postmenopauseblutungen und Ovarialkarzinom	S. 24
2.3.1	Verfahren und Ergebnisse der statisti- schen Erhebung	S. 25
	a. Erhebung über den prozentualen Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen bei Patientinnen mit Postmenopause-Blutungen ohne histologischem Befund	
	b. Erhebung über den prozentualen Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen bei Patientinnen in der Postmenopause allgemein	
2.3.2	Statistischer Test	S. 33
2.3.3	Ergebnis	S. 36
3.	Konsequenzen für die Therapie bei postklimakterischen Blutungen ohne histologischen Befund der Abrasio	S. 39

1. Die Krebsvorsorgeuntersuchung in der Gynäkologie

In ständig zunehmendem Umfang hat sich herausgestellt, dass unter Krebsbekämpfung nicht nur die eigentliche Therapie verstanden werden darf, vielmehr vorwiegend von den Bemühungen um die Früherkennung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung ein weiterer Fortschritt im Kampf gegen das Leiden erwartet werden darf.

Gerade in der Gynäkologie haben die Vorsorgeuntersuchungen schon jetzt einen grossen, wenn auch noch keineswegs befriedigenden Umfang erreicht. Dies nicht zuletzt deshalb, weil die notwendigen Untersuchungsmethoden eine regelmässige, für jede Patientin zumutbare und klinisch relativ unkomplizierte Kontrolle ermöglichen. Es wird Aufgabe der nächsten Zukunft sein, die Vorsorgeuntersuchung über den gegenwärtigen Umfang von etwa 30 % der weiblichen Gesamtbevölkerung im entsprechenden Alter zu erhöhen.

Allerdings zeigt die bisherige Praxis der Vorsorgeuntersuchungen für die verschiedenen Arten der weiblichen Genitalkarzinome unterschiedliche Erfolge.

1.1 Die Arten der weiblichen Genitalkarzinome nach der Lokalisation

In der Gynäkologie werden die Karzinome nach ihrer Lokalisation differenziert. Unter Miteinbeziehung des Mammakarzinoms werden im weiteren Verlauf der Arbeit unter weiblichen Genitalkarzinomen folgende

unterschieden:

- Mamma-Ca
- Corpus-Ca
- Collum-Ca
- Vulva-Ca
- Vaginal-Ca
- Ovarial-Ca

Nicht einbezogen sind Sarkome, die an den bösartigen Geschwülsten der weiblichen Genitalorgane insgesamt einen Anteil von 2 % ¹⁾ haben, sowie Tubenkarzinome und die sog. Funktionstumoren des Ovars.

1.2 Die Treffsicherheit der Frühdiagnose bei den einzelnen Genitalkarzinomen

Der Früherkennung des Collumkarzinoms dienen zwei Suchmethoden, die Kolposkopie und die Zytodiagnostik.

Die Treffsicherheit der Methode der Kolposkopie wird in der Literatur mit 60 bis 85 % angegeben. Falsch positive Befunde werden bei mindestens 7 %, falsch negative Befunde bei mindestens 10 % der Fälle erhoben.²⁾ Abhängig ist der Erfolg natürlich nicht nur von der Methode, sondern auch von den Kenntnissen und Erfahrungen des Untersuchers. Neuerdings darf wohl kaum bezweifelt werden, dass sich die Methode der Zytodiagnostik als überlegen erwiesen hat. Beim Collumkarzinom liegt die Treffsicherheit der Methode

¹⁾ Vgl. zum prozentualen Anteil der Sarkome:
Kepp, R.; Staemmler, H.-J., Lehrbuch der Gynäkologie,
Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 10. Aufl. 1971, S.108

²⁾ Kepp, Staemmler, a.a.O., S.125

weit über 90 %.¹⁾ Diese Angaben decken sich mit denen einer Untersuchung von Zinser²⁾: Von später histologisch gesicherten malignen Veränderungen blieben bei der Betrachtung mit dem bloßen Auge 75 %, bei der kolposkopischen Untersuchung 30 bis 35 %, bei der Untersuchung mit Hilfe eines zytologischen Abstrichs nur 2 % unentdeckt.

Dagegen kommt der Früherkennung durch Zytodiagnostik beim Corpuskarzinom nur eine Treffsicherheit von 50 bis 85 % zu³⁾. Hier besteht die sicherste Möglichkeit zur Diagnosestellung in einer fraktionierten Abrasio, die bei Menopauseblutung oder hormonal nicht zu beeinflussender Cyclusstörung unerlässlich ist. Die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes ermöglicht mit nahezu 100 %iger Sicherheit eine Aussage über die Malignität des Prozesses, wenn die Abrasio gewissenhaft und exakt durchgeführt wurde.

Beim Vulvakarzinom können die Praeakanzerosen in Form einer Craurosis vulvae, einer Leukoplakie oder des Morbus Bowen ein wichtiges Frühsymptom darstellen, das durch die histologische Untersuchung des bei der Probeexcision entnommenen Materials abgeklärt wird.

Die genaue Besichtigung der Scheidenwand mit dem Spekulum und die zytologische Untersuchung des entnommenen Abstrichs können Hinweise für das Auftreten

1) Vorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie, G.Martius, Phys.Med.Rehabil 12

2) Zinser, H.K., Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie, 2.Aufl. Fischer, Jena 1957

3) Kepp, Staemmler, a.a.O., S.130

eines Scheidenkarzinoms sein. Auch hier erfolgt die endgültige Abklärung durch die histologische Untersuchung des bei der Probeexcision entnommenen Materials.

Für die Früherkennung des Mammakarzinoms kommt die klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) und die Mammographie in Frage. Für diese Methoden wird eine Treffsicherheit von 68 bis 97 %¹⁾ angegeben. Mit Hilfe der Mammographie wurde sogar bei klinisch völlig unauffälligen Patientinnen in 0,2 bis 1 %²⁾ ein Mammakarzinom entdeckt. Der Thermographie und der cytologischen Untersuchung des Mammassekrets kommen noch als Zusatzuntersuchungen Bedeutung bei.

Mit Hilfe der histologischen Untersuchung des bei der Probeexstirpation entnommenen Gewebes kann die Art der Geschwulst mit 98 %iger Sicherheit diagnostiziert werden.³⁾

Im Gegensatz zu den genannten Methoden der Vorsorgeuntersuchung bei Genitalkarzinomen erscheinen die Methoden zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms sehr unbefriedigend.

1) Kepp, Staemmler, a.a.O., S.332

2) ebda, S. 332

3) ebda, S.333

2. Das Problem der Früherkennung des Ovarialkarzinoms

Ähnlich den Karzinomen des Magen-Darm-Traktes fehlen auch beim Ovarialkarzinom Frühsymptome.

Symptome, die die Patientin oder den Arzt auf ein vorliegendes Karzinom aufmerksam machen, treten meist erst dann auf, wenn das Karzinom schon weit fortgeschritten ist: Schmerzen im Leib und Becken, Gewichtsabnahme, Zunahme des Leibesumfangs (31,3 %), Miktionsbeschwerden (43,0 %), Obstipation oder Durchfall, Blutungen (17,6 %), Ascites (13 %).¹⁾

Wird ein Ovarialtumor anlässlich einer gynäkologischen Untersuchung entdeckt, ist die Entscheidung über die Bösartigkeit oder Gutartigkeit des Tumors erst durch die Operation und die histologische Untersuchung des gewonnenen Gewebes zu stellen.

Statistiken, die Ergebnisse über die Epidemiologie des Ovarialkarzinoms wiedergeben, lassen nur Vermutungen über mögliche diagnostisch auswertbare Hinweise zu.

¹⁾ G. Guglielminetti e G. Semino: In tema di diagnosi clinica del cancro primitivo dell'ovaio. (Zum Thema der klinischen Diagnose des primären Ovarialkarzinoms). (Ist. Clin. Ostetr. Ginecol., Univ. Genova. (Soc. Lig., Ostetr. e Ginecol., Genova, 18.VI.1967). Minerva ginec. (Torino) 21, 343-347 (1969).

2.1 Der derzeitige Stand des Wissens über Risikofaktoren und Frühsymptome des Ovarialkarzinoms

Die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms wird zwischen 0,8 und 1,4 % der gynäkologischen Aufnahmen angegeben. ¹⁾ Die zum Teil sehr unterschiedlichen Angaben lassen sich durch rassische und geographische Gegebenheiten, die beim Auftreten des Ovarialkarzinoms zu berücksichtigen sind, erklären.

Das Ovarialkarzinom kann in allen Altersstufen auftreten. Eine Statistik in Schweden berichtet eine Häufigkeit von 0,7 auf 100.000 Mädchen zwischen 0 und 14 Jahren. ²⁾ Die Wahrscheinlichkeit, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, häuft sich jedoch mit zunehmendem Alter. Der Altersgipfel wird allgemein zwischen 40 und 60 Jahren angegeben. ³⁾

Während die meisten Statistiken keine Unterschiede zwischen Verheirateten und Ledigen mit Ovarialkarzinom, auch keine sonstigen ehelichen oder Schwangerschaftsfaktoren feststellten, nehmen manche Verfasser an, dass sterile Frauen häufiger erkranken als fruchtbare. ⁴⁾

1) Sudarshan Vora and Vijay L.Bhargava: Clinico-pathological study of ovarian neoplasms. (Klinisch-pathologische Studien der Ovarneoplasmen.) (Dept.Obstet. Gyn., Lady Hardings Med.Coll. and Hosp., New Delhi.) J.Obstet. Gynaec. India 19, 358 bis 362 (1969).
und

Kepp, Staemmler, a.a.O., S.108

2) Lindfors, O. (Chirurgische Abteilung der Universität Helsinki, Finnland): Primäre Ovarial-Neoplasmen bei Säuglingen und Kindern. Eine Studie von 81 Fällen, diagnostiziert in Finnland und Schweden. (Primary ovarian neoplasms in infants and children.) Ann.Chir. Gynaec. Fenn.60 Suppl.177 (1971) 1

3) G.Guglielminetti e G.Semino, a.a.O.

4) ebda

In der Anamnese an Ovarialkarzinom erkrankter Patientinnen zeigten sich häufiger Dysmenorrhoeen und Menorrhagien sowie früherer Eintritt der Menopause als in vergleichbaren Kontrollgruppen. ¹⁾

Erbliche Faktoren sind sehr umstritten und werden meist abgelehnt. Einige Veröffentlichungen geben jedoch Hinweise auf eine familiäre Häufung. So wird z.B. über eine an Ovarialkarzinom erkrankte Mutter berichtet, deren 5 Töchter später ebenfalls an einem Ovarialkarzinom erkrankten. ²⁾ Bei 5 Frauen wieder der nächsten Generation allerdings konnte in keinem Fall die Diagnose eines Ovarialkarzinoms, das durch einen operativen Eingriff ausgeschlossen wurde, nachgewiesen werden.

Neben diesen aufgeführten allgemeinen Gesichtspunkten, die nur statistische Bedeutung haben, gibt es einige Erkenntnisse, die auf eine verstärkte Prädisposition zum Ovarialkarzinom schliessen lassen. Verschiedene Autoren berichten, dass bei Patientinnen, die sich einer gynäkologischen Operation mit teilweiser Entfernung der inneren Genitale unterziehen mussten, eine erhöhte Disposition zum Ovarialkarzinom gegeben ist. Die Zahlen schwanken zwischen 8 % ³⁾ und fast 12 % ⁴⁾. Sie stellen aus diesem Grund die Forderung, dass bei Patientinnen über

¹⁾ Ernest L. Wynder, Hideaki Dodo and Hugh R.K. Barber: Epidemiology of cancer in the ovary. (Die Epidemiologie des Ovarialcarcinoms). (Div. Environm. Cancerogenes., Sloan-Kettering-Inst. Ca Res., Dept. Gyn., Memo Hosp. Ca and Allied Dis., New York, N.Y.) Cancer (Philad.) 23, 352-370 (1969)

²⁾ A.C.W. Lewis B.C. Davison, Familial ovarian cancer Med. Res. Conneil Populat. Genet Unit and Div. Obstet and Gyn. Oxford (1969)

³⁾ H. Schultze und W. Weise, Landesfrauenklinik, Med. Akad., Magdeburg, Gynäk. 93 (97): Über die Häufigkeit, Symptomatologie und Therapie des Ov-Carcinoms.

⁴⁾ E. Kent Gibbs (Dept. Obstet + Gyn. Butterworth Hospital Grand Rapids, Mich.) American J. Obstet Gyn. 111 (1971) Vorschlag zu Prophylaxe a. Ov. ca

40 Jahren, bei denen eine gynäkologische Operation, z.B. Uterusexstirpation, nötig ist, gleichzeitig eine Entfernung beider Ovarien vorgenommen werden sollte. Diese Frage der präventiven Ovariectomie ist nach wie vor umstritten. So ergab eine Untersuchung ¹⁾, bei der zur Klärung dieser Frage bei 90 Patientinnen Keilexcisionen der Ovarie und/oder Ovariectomien vorgenommen wurden folgendes Ergebnis, das die Autoren zu dem Schluss führt, dass, im Sinne einer Ovarialkarzinomprophylaxe bei makroskopisch normalen Organen, keine Indikation zur Ovariectomie bei älteren Patientinnen besteht: Nur 4 dieser Fälle, bei denen makroskopisch keine Pathologie zu erwarten war, ergaben histopathologische Veränderungen, die jedoch nicht maligne waren.

Ein weiterer Hinweis für eine Prädisposition findet sich bei den Angaben über vorausgegangene maligne Tumoren. Bei einer entsprechenden Untersuchung ²⁾ konnte man in 13 von 236 Fällen von Ovarialkarzinom (entspricht 5,9 %) finden, dass eine chirurgische Behandlung wegen Mammakarzinom oder Colonkarzinom vorausgegangen war. Bei einer weiteren Erhebung ³⁾ fand man in der Anamnese bei 37 von 413 Fällen (entspricht 8,9 %) einen vorausgegangenen malignen Tumor.

1) Eduardo Cáceres Alvarez y Alfonso Barbosa Borbón: Patología ovárica en paciente mayores de cuarenta años. (Ovarielle Pathologie bei über 40jähr.Patientinnen.) Sect.Obst.Ginec.-Hosp.S.Juan de Dios-Univ. Nacional, Bogotá. Rev.colomb.Obstet Ginec.19, 209-214 (1968).

2) H.Schultze u.W.Weise, a.a.O.

3) E.Kent Gibbs, a.a.O.

Nicht unerwähnt bleiben sollte in diesem Zusammenhang auch das gleichzeitige Auftreten von Ovarialkarzinom und Korpuskarzinom in rund 13 % der Fälle¹⁾. Dabei handelt es sich nicht, wie man früher annahm, um eine Metastasierung des Korpuskarzinoms, sondern um das gleichzeitige, multizentrische Auftreten eines Karzinoms in einem Organsystem im Sinne der Theorie von Huber.

Die Erkenntnisse über oben genannte Prädispositionsfaktoren reichen jedoch zunächst noch nicht für Konsequenzen in Bezug auf ein spezielles diagnostisches Vorgehen aus. Die diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung eines Ovarialkarzinoms im Frühstadium sind noch sehr unzureichend. Im Folgenden sollen die Methoden erwähnt werden, die neben der regelmässigen gynäkologischen Kontrolluntersuchung, der bei Verdacht auf das Vorliegen auch des kleinsten Ovarialtumors eine Probelaparatomie, eventuell nach vorausgegangener Laparoskopie, folgen sollte, eine Rolle spielen.

Die Douglaspunktion ist eine, nicht allgemein praktizierte und akzeptierte Methode zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms. So konnte bei vergleichenden histologischen und aspirationszytologischen Untersuchungen an über 50 Ovarialtumoren²⁾ die Dignität der Tumoren in mehr als 90 % der Fälle zytologisch richtig erkannt werden. Darüber hinaus war eine Klassifizierung nach dem Tumortyp in gewissem Umfang möglich.

1) Kepp, Staemmler, a.a.O., S.142

2) Kraus, H., Geier G., Schuhmann, R., Ulm, in einem Vortrag über Punktionszytologische Diagnostik von Ovarialtumoren anlässlich der 40.Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Wiesbaden, 24.-28.Sept.74

In einer anderen Untersuchung wurde bei 122 Fällen ¹⁾ mit Verdacht auf Geschwulstbildung im Bereich der Adnexe eine Punktion des Douglas'schen Raumes vorgenommen. Unter 21 Befunden mit Zellatypien oder mit verdächtigem Aussehen der Zellen wurden 5 Ovarialkarzinome und ein Tubenkarzinom entdeckt. Die Autoren dieser Versuchsreihe halten die Methode für durchaus ausbaufähig und anwendbar, während verschiedene andere die zytologische Untersuchung des Douglaspunkts wegen schlechter Ergebnisse wieder aufgegeben haben. ²⁾

Eine weitere Methode der Frühdiagnostik des Ovarialkarzinoms beruht auf der Erkenntnis, dass ein maligne entartetes Ovarialgewebe verstärkt radioaktiven Phosphor ³²P absorbiert. Die Verfasser berichten über ihre Erfahrungen mit dieser Methode bei 62 Operationen ³⁾: Von diesen waren 51 benigne und 11 maligne Tumoren. Das Geschwulstgewebe zeigte bei allen Fällen eine doppelt so grosse Absorption wie normal.

Dieses Vorgehen zur Frühdiagnose eines Ovarialkarzinoms ist ebenso umstritten wie Berichte über Veränderungen am Kernchromatin in typischer Weise bei Uterus- und Ovarialkarzinomen. ⁴⁾ Erfahrungsberichte über alle oben genannten diagnostischen Möglichkeiten zeigen,

¹⁾ T.Löwhagen, Ingrid Granberg and M.Nasiell: Puncture of Douglas' pouch in the diagnosis of ovarian cancer. Prelim.report. (Douglas-Punktion zur Erkennung eines Ovarialcarcinoms. Vorläufiger Bericht.) Cytol.Labr., Pat.Inst., Sabbatsbergs Sjuk Stockholm. Nord.Med. 78, 994-996 mit engl.Zus.fass.(1967) (Schwedisch).

²⁾ Martim Graudenz: Ovarial Karzinom: nicht funktionsfähige Tumoren. (Fac.de Med.Port Alegre, R.G.S.) Rev.Ginec. Obstet. (Rio de J.) 125, 169-187 mit engl.Zus.fass.(1969)

³⁾ F.A.Syrovatko and A.A.Nesterova: Express diagnosis of malignant neoplasms of the ovaries by the method of radio-indication with the aid of radiophosphorus. (Strahlungsintensität des radioaktiven Phosphors ³²P als eine Schnellmethode diagnostisch bösartiger Ovarialtumoren). Akus. i Ginek.(Mosk.)46, Nr.3, 11-14 mit engl.Zus.fass.(1970)

⁴⁾ R.Palagi, G.Giorgi, F.Bocci, Besonderheiten der Leukozyten bei einigen Arten v.Uterus- u.Ovarialkarzinom (Schola Autonom.d.Ostet.Lucca 1970)

dass auch damit noch keine allgemein anwendbaren Methoden zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms gefunden worden sind. Dies ist ein Grund dafür, auch jeder Anregung, die zur Einengung des genannten Personenkreises führen könnte, nachzugehen.

Die vorliegende Arbeit hat sich zur Aufgabe gemacht, eine Untersuchung, die einen Hinweis auf ein mögliches Frühsymptom vermuten liess, nachzuvollziehen. Die genannte Untersuchung von H.-L. Kottmeier, Stockholm¹⁾, erfasste 78 Patientinnen mit spontanen Blutungen mehr als ein Jahr nach der Menopause, bei denen man in keinem Fall einen krankhaften morphologischen Befund im Endometrium nachweisen konnte. Nach 1 bis 5 Jahren bekamen 20 dieser Patientinnen ein Ovarialkarzinom, das in 17 Fällen inoperabel war.

Dieses Ergebnis von über 25 % bei einem klar umschriebenen Patientinnenkreis rechtfertigt die Frage, ob eine Blutung, die in der Postmenopause auftritt, und die nicht durch einen krankhaften morphologischen Befund im Endometrium erklärbar ist, einen Zusammenhang mit einem später auftretenden Ovarialkarzinom haben kann.

¹⁾ Brief von H.-L. Kottmeier, M.D. Stockholm, an Herrn Professor Dr. med. Julius K. Ries, Vorsteher der Strahlenabteilung der I. Universitäts-Frauenklinik, München, vom 25.4.72

2.2 Postklimakterische Blutungen ohne morphologischen Befund als hypothetisches Symptom des Ovarialkarzinoms

Die folgenden Überlegungen beschäftigen sich deshalb mit der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen einer Blutung in der Postmenopause ohne morphologischen Befund und einem später auftretenden Ovarialkarzinom auch an unserem Patientengut nachweisbar ist, und wenn ja, welche medizinischen Gründe dafür verantwortlich sein könnten. Bei einer Patientin mit einer Blutung in der Postmenopause darf folgendes Differentialdiagnose-Schema zu Grunde gelegt werden: 1) u.2)

ca. 70 % mit benigner
Ätiologie

- hormonelle Gründe
- Entzündungen
- Endometritis und Hyperplasie
- Cervix- und Uteruspolypen, kleine Myome
- Verletzungen, internistische Ursachen
- kein sicherer histologischer Befund nachweisbar

ca. 30 % mit malignen
Veränderungen

- Korpuskarzinome
- Kollumkarzinome
- Funktionstumoren des Ovars

Das weitere diagnostische Vorgehen in solchen Fällen erfordert in erster Linie die Abrasio mit eventuell folgender Therapie entsprechend der Ursache.

¹⁾ C. Finzi e G. F. Ballarè: Le metrorragie in menopausa. Indagine clinico-statistica su 577 casi occorsi presso l'OPM di Milano nel quadriennio 1963-1966. (Die Metroorragien in der Menopause. Klinische-statistische Befunde bei 577 Fällen des Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternità di Milano von 1963-1966). Ist. Osp. Prov. per Matern., Milano. Minerva ginec. (Torino) 19, 878-886 (1967)

²⁾ R. Bene: Hémorragies post-ménopausiques. Une statistique de 140 cas. (Hämorrhagien in der Postmenopause. Eine Statistik über 140 Fälle). C. R. Soc. franc. Gynéc. 36, 463-471 (1966)

In einer Reihe von Fällen, in denen eine organische Ursache ausgeschlossen wurde und auch ein östrogenproduzierender sogenannter Funktionstumor nicht nachgewiesen werden kann, muss die Frage nach der Blutungsursache offenbleiben.

Mit welcher Häufigkeit solche Fälle einer Postmenopauseblutung mit unklarer Genese auftreten, wird unterschiedlich beurteilt. Die in der Literatur angegebenen Zahlen schwanken zwischen 10,3 %¹⁾ und 23,3 %²⁾.

Es steht ausser Zweifel, dass die Ovarien nicht nur bis zur Menopause, die heute wohl in unserem Lande im Schnitt mit etwa 50 Jahren anzusetzen ist, eine hormonelle Funktion ausüben, sondern auch noch Jahre darüber hinaus, wenn auch in vermindertem Umfang, innersekretorische Impulse vermitteln und die Östrogenausschüttung der Nebennieren wirksam unterstützen können, was für die Frauen von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

Es kann als gesichert angenommen werden, dass nach der Menopause über eine unterschiedliche Zeit hin kleine Inseln von Ovarialstroma bestehen bleiben, die geringe Mengen Hormone produzieren, vorwiegend wohl Östrogene. Diese Inseln reagieren auf den plötzlichen Östrogenabfall und sind vom hypophysären LH abhängig.³⁾ Diese Tatsache erklärt auch die unterschiedlichen Ausfallerscheinungen in der natürlichen Menopause im Gegensatz zur chirurgischen Ovariectomie oder Röntgenmenolyse. Entsprechend diesen Erkenntnissen

-
- 1) S.R.P. Patel, Blutungen i.d. Postmenopause (Roy Hosp. for Women Sydney) Med. I. Aust. 54, I 1080-1082 (67)
 - 2) Zahi M. Hawwa, William A. Nahhas and Edward H. Copenhaver: Postmenopausal bleeding. Cahey Clin. Bull. 19, 61-70 (1970)
 - 3) H. Serment, P. Laffargue et Cl. Vallette: Le stroma fonctionnel de l'ovaire post-menopausique existe-il? (Besteht in der Menopause eine Funktion des Ovarialstromas?) Clin. Obstét. e Gyn., Hôp. Concept., Marseille. (Soc. Endocrinol., 13. XI. 1968). Ann. Endocr. (Paris) 30, 423-434 (1969)

find man bei elektronenmikroskopischen und enzym-histochemischen Untersuchungen¹⁾ an Ovarien von 40 Patientinnen verschiedener Altersgruppen auch nach Verlust von Follikeln und Corpora lutea, Zellen, die für eine Steroidsynthese verantwortlich sind. Um jedoch einen eventuellen Zusammenhang einer Postmenopauseblutung mit einem später auftretenden Ovarialkarzinom erklären zu können, müsste man voraussetzen, dass ein klinisch noch nicht erfassbarer Ovarialtumor vermehrt Oestrogene produziert, die zu einer Blutung führen können.

Tatsächlich konnte in verschiedenen Versuchsreihen nachgewiesen werden, dass nicht nur endokrin aktive Geschwülste, die Funktionstumoren, sondern auch inaktive endokrine Tumoren Symptome mit Hormonwirkung auf das Genitale hervorrufen können. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Ovarialkarzinome annähernd alle Steroide enthalten wie endokrine Tumoren.²⁾ In 12 von 27 Fällen konnten solche Steroide gefunden werden, obwohl klinisch jede Hormonwirkung fehlte. Nur das Zusammenwirken von Oestriol und Oestron ruft eine klinische Wirkung hervor. Bei allen Tumoren mit klinischer Wirkung auf das Endometrium wurde neben anderen Steroiden und Oestriol immer auch Oestron gefunden. Allerdings können klinische Effekte auch fehlen wegen zu geringer Hormonwirkung oder wegen Unansprechbarkeit der Zielorgane.

Die Auffassung, dass eine Oestrogenproduktion trotz des sehr variablen Aufbaus der malignen Ovarialgeschwülste vorkommt, könnte auf einen Zusammenhang einer Postmenopauseblutung mit einem später auftretenden Ovarialkarzinom hinweisen.

-
- 1) Mestwerdt, W. und Brandau, H. Hannover, in einem Vortrag über die Frage der präventiven Ovariectomie in der Prä- und Postmenopause, anlässl. der 40. Tagung der Deutschen Ges.f. Gynäkologie u. Geburtshilfe in Wiesbaden, 24.-28. Sept. 74
 - 2) Antal Jakobovits, Béla Matkovics and Richárd Ferenczi: The steroid content of uterine tumours, occurring in the menopause. Magy. Nőorv. Lap. 33, 427-431 (1970) (Ungarisch).

Ein weiterer Hinweis für diese Hypothese wäre dort zu suchen, wo eine Stimulation durch nicht körpereigene Hormone auftritt. Dieses könnte im Rahmen einer hormonellen Behandlung zur Verbesserung klimakterischer Beschwerden, oder auch einer therapeutischen Hormonbehandlung beispielsweise einer Postmenopauseblutung vorkommen.

Nachdem bekannt wurde, dass nicht der in der Postmenopause ansteigende Gonadotropinspiegel, sondern die Reduzierung der Ovarialhormone zu Dysfunktionen des Vegetativums führt, hat in jüngster Zeit die Östrogentherapie breite Anwendung gefunden. Zur Behandlung des Postmenopausesyndroms, unter dem ca. 60 % aller Frauen im Klimakterium leiden, werden heute die sogenannten konjugierten Östrogene verwendet, die peroral verabfolgt werden, und die keinen proliferierenden Effekt auf das Endometrium haben, so dass im allgemeinen keine Abbruchblutungen provoziert werden.

Eine weitere Indikation zu einer exogenen Hormonzufuhr besteht bei rezidivierenden klimakterischen Blutungen nach vorausgegangener Abrasio. Eine hormonale Behandlung von klimakterischen Blutungen beschränkt sich auf diejenigen Patientinnen, bei denen organische Ursachen für die Blutung ausgeschlossen wurden. Diese Behandlung besteht in einer oralen Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Mischpräparaten.

Bisher bestehen keine Bedenken gegen eine Behandlung mit Östrogenpräparaten. Sie wird auch, beispielsweise bei klimakterischen Beschwerden, über Jahre hinweg ausgedehnt. Eine Begünstigung zur Karzinom-entstehung oder Förderung durch die Östrogentherapie

ist für den Menschen nicht bewiesen worden. Behauptet worden ist bisher nur, dass das Wachstum von Genital- und Mammakarzinom vor der Menopause vielfach begünstigt werden soll.¹⁾ Im Tierexperiment, vor allem bei Mäusen, konnte allerdings nach langdauernder hochdosierter Oestrogen-Medikation das Vorkommen von Mammakarzinomen beobachtet werden.²⁾ Beim Menschen wurde bisher eine entsprechende Beobachtung nicht gemacht. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Latenzzeit zwischen dem Stimulationsbeginn durch Oestrogene und der Tumormanifestation vermutlich viele Jahre dauern kann. Die Frage, ob durch Oestrogeneinwirkung das Wachstum eines schon bestehenden bösartigen Tumors ausgelöst oder verstärkt werden kann, konnte bisher nicht mit letzter Sicherheit eindeutig geklärt werden. Manche Autoren vermuten in den Oestrogenen bedingt karzinogene Substanzen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Entstehung bzw. Wachstumsförderung eines bestehenden Genitaltumors durch Oestrogene nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

¹⁾ Helwig, B. und Helwig, H., Moderne Arzneimittel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, 3. Aufl., 1967, S. 1123

²⁾ Reallexikon der Medizin, Verlag Urban und Schwarzenberg

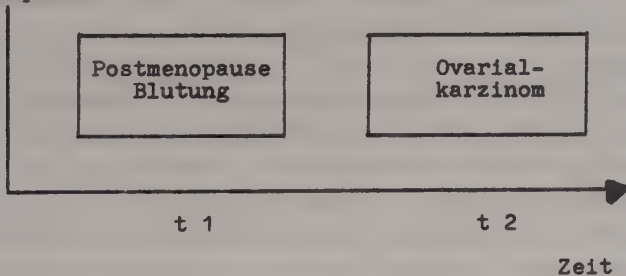
- 4) Wenn eine dysfunktionelle Blutung in der Postmenopause mit Hormonen behandelt wird, dann bewirkt diese Behandlung die Auslösung eines Geschwulstwachstums bei vorliegender Tumorbereitschaft.

Blutung Hormonbehandlung → Ovarialkarzinom

Für all diese hypothetischen Kausalzusammenhänge lässt sich ein zeitlicher Zusammenhang wie folgt formulieren:

Wenn eine Postmenopauseblutung zu beobachten ist, dann ist mit einer zeitlichen Verzögerung später auch ein Ovarialkarzinom zu beobachten.

Menopause



Statistische Begründung der Hypothese ¹⁾

Im letzten Abschnitt wurde aufgrund medizinischer Überlegungen der vermutliche Zusammenhang zwischen postklimakterischen Blutungen und Ovarialkarzinom dargelegt. Da ein eindeutiger Beweis für einen solchen Zusammenhang derzeit noch nicht geführt ist, soll im folgenden erörtert werden, ob sich eine solche Hypothese auch aufgrund eines statistischen Zusammenhangs begründen lässt.

Vergleich der Abrasiofrequenz bei gynäkologischen Patientinnen allgemein und bei Patientinnen mit diagnostiziertem Ovarialkarzinom

Um zu einer statistischen Aussage über den Zusammenhang von Ovarialkarzinomen und postklimakterischen Blutungen zu kommen, wurde folgende Voruntersuchung durchgeführt.

Ausgangsmaterial für diese Erhebung waren die archivierten Krankenblätter von stationär behandelten Patientinnen der Kliniken

- I.Universitätsfrauenklinik München
8 München 15, Maistrasse 11
- Frauenklinik vom Roten Kreuz
8 München 19, Taxisstrasse 3

Aus diesem Ausgangsmaterial wurden für die Erhebung Krankenblätter von Patientinnen ausgewählt, die folgenden Bedingungen genügten:

¹⁾ Vgl. zu Methodenfragen: Opp, K.-D., Methodologie der Sozialwissenschaften, Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, Reinbek bei Hamburg, 1970

- die Patientinnen hatten ein durch den histologischen Befund bestätigtes Ovarialkarzinom
- die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der stationären Behandlung mindestens 42 Jahre
- die Patientinnen waren in der Postmenopause.

Es fanden sich insgesamt 89 Patientinnen, die den obengenannten Bedingungen entsprachen.

Von diesen 89 Patientinnen gaben 26 Patientinnen eine Blutung in der Postmenopause an, der eine Abrasio mit negativem histologischem Befund folgte, das entspricht einem prozentualen Anteil von 29,2 %. Der Abstand von dieser Abrasio bis zum Zeitpunkt der Diagnose des Ovarialkarzinoms betrug in allen Fällen mehr als ein Jahr. In keinem der genannten Fälle lag ein sogenannter "Funktionstumor" vor.

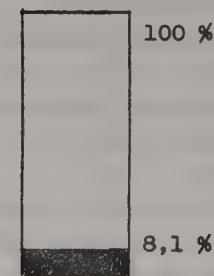
Für diese Voruntersuchung wäre die Erhebung statistischen Materials für die Vergleichsgruppe zu aufwendig gewesen, so dass auf eine Erhebung des Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternita di Milano aus den Jahren 1963 - 1966 zurückgegriffen wurde: "Unter insgesamt 7.077 gynäkologisch Kranken wurden im Untersuchungszeitraum 577 mit Blutungen in der Menopause gefunden, was einer relativen Häufigkeit von 8,1 % entspricht."¹⁾

Unterstellt man, dass bei diesen 577 Patientinnen mit Blutungen in der Postmenopause eine Abrasio

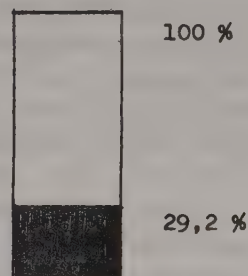
¹⁾ Istituto Ospitaliero Provinciale per la Maternita di Milano. Minerva ginec. Torino 19, 878-886; Die Metrorrhagien in der Menopause. Klinisch statistische Befunde; Minerva 1967, S. 879-886

durchgeführt wurde, was als sehr wahrscheinlich angenommen werden darf, ergibt sich folgender Vergleichswert: Die Häufigkeit der Abrasio aufgrund von Blutungen in der Postmenopause liegt im allgemeinen bei 8,1 %.

Vergleicht man diese Aussage mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Erhebung, so ist eine deutlich erhöhte Abrasiofrequenz bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom gegenüber jener im allgemeinen gynäkologischen Krankengut festzustellen.



Abrasiofrequenz
bei gynäkologischen
Patientinnen allge-
mein



Abrasiofrequenz
bei Patientinnen mit
später diagnostizier-
tem Ovarialkarzinom

Obzwar die statistische Auswertung des Vergleichsmaterials wegen des Zeit- und Ortsunterschiedes sowie wegen der unterstellten Abrasio statistisch fragwürdig ist, ergab diese Voruntersuchung dennoch die verstärkte Vermutung, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen Ovarialkarzinom und Blutungen in der Postmenopause nachzuweisen ist.

Formulierung der Hypothese

Aufgrund der unter 2.2 dargelegten Überlegungen und der aufgeführten statistischen Voruntersuchung wird folgende Hypothese aufgestellt:

Blutungen in der Postmenopause sind ein Symptom für ein später auftretendes Ovarialkarzinom.

Diese Hypothese behauptet keinen Kausalzusammenhang, sondern einen zeitlichen Zusammenhang, der sich wie folgt formulieren lässt:

Wenn bei einer Patientin in der Postmenopause eine Blutung beobachtet wird und die Abrasio keinen histologischen Befund liefert, dann ist mit einem zeitlichen Abstand das Auftreten eines Ovarialkarzinoms mit einer grösseren als der normalen Häufigkeit zu erwarten.

2.3 Statistische Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Postmenopauseblutungen und Ovarialkarzinom

Ziel dieses Abschnittes ist es, den Zusammenhang von Postmenopause-Blutungen ohne histologischem Befund und später auftretenden Ovarialkarzinomen durch einen Vergleich statistisch zu testen.

Um die vorgegebene Hypothese direkt testen zu können, wären zum Vergleich zwei Gruppen von Patientinnen mit bekannter Häufigkeit der Ovarialkarzinome erforderlich, wobei

- eine Gruppe eine Postmenopause-Blutung ohne histologischem Befund aufweisen müsste und
- die Kontrollgruppe eine zufällige Auswahl von Frauen eine repräsentative Stichprobe aller Frauen in der Postmenopause darstellen müsste.

Eine solche Kontrollgruppe mit bekannter Häufigkeit der Ovarialkarzinome stand für diese Untersuchung nicht zur Verfügung, eine entsprechende Erhebung hätte die Möglichkeiten dieser Arbeit weit überschritten.

Es bedurfte deshalb einer Abänderung der Hypothese dahingehend, dass nicht mehr die "Häufigkeit der Ovarialkarzinome bei einer Personengruppe", sondern der "prozentuale Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen" als statistisches Ereignis definiert und gemessen wurde.

Dieses Ereignis wurde für zwei vergleichbare, aber voneinander unabhängige Gruppen von Patientinnen festgestellt, wobei

- a) die Untersuchungsgruppe als einheitliches Merkmal eine Postmenopause-Blutung ohne histologischem Befund aufweist;
- b) die Vergleichsgruppe als einheitliches Merkmal ein histologisch gesichertes Karzinom der Genitalorgane zeigt.

Damit lautet die zu testende Hypothese in geänderter Form:

Bei Patientinnen mit einer Postmenopause-Blutung ohne histologischem Befund ist der prozentuale Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen grösser als bei Patientinnen allgemein.

2.3.1 Verfahren und Ergebnisse der statistischen Erhebung

In diesem Abschnitt werden die Verfahrensweise und die Ergebnisse der statistischen Erhebung für die a) Untersuchungsgruppe und b) Vergleichsgruppe dargelegt.

- a) Erhebung über den prozentualen Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen bei Patientinnen mit Postmenopause-Blutungen ohne histologischem Befund.

Ausgangsmaterial für diese Erhebung waren die archivierten Krankenblätter der stationär behandelten Patientinnen

- ausschliesslich der I. Universitätsfrauenklinik München, 8 München 15, Maistrasse 11, wobei die ausgewählten Patientinnen ferner folgenden besonderen Merkmalen genügten:

- mit gynäkologischer Behandlung im Zeitraum 1960 bis 1966
- mit spontaner Blutung mehr als ein Jahr nach der Menopause
- mit vorgenommener diagnostischer Abrasio, bei der der histologische Befund keine eindeutige Ursache (z.B. Entzündungen, Polypen, Myome oder Corpus-, Mamma-, Collum-, Vulva- oder Ovarialkarzinom) für die Blutung ergab
- ohne weiterer operativer oder sonstiger therapeutischer Massnahmen.

Für den angesprochenen Zeitraum wurden 523 Patientinnen festgestellt, auf die diese Merkmale zutrafen. Da für diese Patientinnen mit Postmenopause-Blutungen der histologische Befund keine Ergebnisse erbracht hatte, sollte durch eine Erhebung festgestellt werden, ob diese Patientinnen später an einem Genitalkarzinom erkrankt waren.

In einem ersten Schritt wurden an diese 523 Patientinnen Erhebungsbogen (Anlage 29a) versandt. Ohne brauchbares Resultat blieben 270 Anfragen, so dass die effektive Rücklaufquote 48,37 % betrug.

Patientinnen ohne diagnostiziertem Karzinom

Von 253 brauchbaren Antworten (Erhebungen mit Resultat) ergaben 237 (93,68 %) keine Anzeichen dafür, dass die Patientin zwischenzeitlich an einem Karzinom der Genitalorgane erkrankt wäre.

Obzwar die Angaben der Patientinnen oder ihrer Angehörigen diesbezüglich eindeutig waren, ist dennoch nicht gänzlich auszuschliessen, dass eine entsprechende Erkrankung vorlag. Auf eine weitergehende Abklärung wurde jedoch verzichtet, da sich aus einem etwaigen Fehler keine Verfälschung der Ergebnisse der Untersuchung ergeben konnte und die zur Verfügung stehenden Mittel beschränkt waren.

Patientinnen mit vermutetem Karzinom

Bei 60 der zurückgesandten Antwortbogen liessen die Auskünfte der Patientinnen oder deren Angehöriger ein Karzinom vermuten. Durch nochmaliges Anschreiben der betreffenden Patientinnen wurde festgestellt, in welchem Krankenhaus bzw. bei welchem Arzt eine weitere Behandlung erfolgte. Bei den anschliessenden Gesprächen mit den behandelnden Ärzten und Durchsicht der jeweiligen Krankenberichte einschliesslich histologischem Befund wurden in 40 Fällen ein Karzinom der Genitalorgane nicht festgestellt.

Patientinnen mit festgestelltem Karzinom

Bei 20 derart erhobenen Patientinnen liess sich ein eindeutig diagnostiziertes Karzinom der Genitalorgane feststellen. Bei sämtlichen 20 Fällen war die Diagnose durch einen postoperativen histologischen Befund gesichert.

Differenziert nach den Arten der Genitalkarzinome
ergab die Erhebung folgende Häufigkeitsverteilung:

Anzahl	in %	
4	20	Mamma-Ca
4	20	Corpus-Ca
2	10	Collum-Ca
1	5	Vulva-Ca
9	45	Ovarial-Ca
100 % beobachtete Ca gesamt		

Bei Patientinnen mit einer Postmenopause-Blutung
ohne histologischem Befund liegt der prozentuale
Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzi-
nomen somit bei 45 %.

Abschliessend soll das Ergebnis der Erhebung in
einer Gesamtübersicht dargestellt und einer
kritischen Würdigung unterzogen werden.

Gesamtübersicht der Erhebung bei 523 Patientinnen mit einer Postmenopause-Blutung
ohne histologischem Befund

	Anzahl der Patientinnen	prozentuale Verteilung des Resultats	prozentuale Verteilung mit und ohne Genital-Ca	prozentuale Verteilung der Genital-Ca
unbeantwortet blieben	205			
unbekannt verzogen	57			
verstorben (Todesursache nicht feststellbar)	8			
Summe der Erhebungen ohne Resultat	270	51,62 %		
ohne Genital-Ca	233		92,09 %	
Mamma-Ca	4			20 %
Corpus-Ca	4			20 %
Collum-Ca	2			10 %
Vulva-Ca	1			5 %
Ovarial-Ca	9			45 %
Summe Genital-Ca	20		7,91 %	100 %
Summe Erhebungen mit Resultat	253	48,37 %	100 %	
Gesamt	523	100 %		

Prof. Dr. Julius K. Ries

Leitender Arzt der Frauenklinik
der I. U. Universitätsklinik
München 15, Maistraße 11

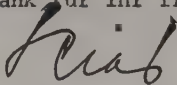
-29a)-

München, den

Sehr geehrte Frau

Da zur Zeit an der I. Universitäts-Frauenklinik in München an einer statistischen Erhebung gearbeitet wird, bitten wir Sie, den beiliegenden Fragebogen genau zu beantworten und baldmöglichst zurückzusenden.

Mit bestem Dank für Ihr freundliches Verständnis.



Prof. Dr.med. J. Ries

1. Wie ist Ihr derzeitiger allgemeine Gesundheitszustand?
2. Hatten Sie seit Ihrem Aufenthalt in der Frauenklinik 19... irgendwelche Unterleibsschmerzen? Wenn ja, welcher Art?
3. Sind Sie seitdem operiert oder frauenärztlich behandelt worden?

Ja

Nein

Wenn ja, wann?

In welchem Krankenhaus?

auf welche Art? (z.B. Hormonbehandlung, Bestrahlung,
Operation o.ä.)

4. Hatten Sie seitdem Erkrankungen, nicht den Unterleib betreffend?

Ja

Nein

Wenn ja, welcher Art, und wann und wo wurden Sie behandelt?

Der hohe Anteil der Erhebung ohne Resultat mit 51,62 % der Befragung erfordert eine kritische Wertung des statistischen Materials.

In den Erhebungen ohne Resultat kann ein systematischer Fehler derart liegen, dass dort Karzinome häufiger vertreten sind als in den Erhebungen mit Resultat, da eine Ursache für das fehlende Resultat der Tod oder eine Erkrankung der Patientin auf Grund eines Karzinoms sein kann. Da ausserdem nicht auszuschliessen ist, dass Patientinnen ohne diagnostiziertes Karzinom dennoch an einem solchen erkrankt sind, ist der Anteil der Karzinome an den Erhebungen mit Resultat mit 7,91 % statistisch nicht zu sichern und wird daher nicht verwendet. ¹⁾

Für die Häufigkeitsverteilung der Karzinome in sich ist ein systematischer Fehler dagegen nicht zu befürchten. Damit ist der prozentuale Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen bei Patientinnen mit Postmenopause-Blutung ohne histologischem Befund mit 45 % als richtig anzusehen.

¹⁾ Vgl. Kepp, R. und Staemmler, H.-J., Lehrbuch der Gynäkologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971, 10. Auflage, S.108: "Die Patientinnen mit einem bösartigen Tumor der Unterleibsorgane nehmen 9,5 % des gynäkologischen Krankengutes der Universitätsfrauenklinik Gießen ein."

- b) Erhebung über den prozentualen Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen bei Patientinnen in der Postmenopause allgemein

Ausgangspunkt für diese Erhebung waren die archivierten Krankenblätter der stationär behandelten Patientinnen

- der I.Universitätsfrauenklinik München,
8 München 15, Maistrasse 11
- der Frauenklinik vom Roten Kreuz,
8 München 19, Taxisstrasse 3

wobei die ausgewählten Patientinnen ferner folgenden besonderen Merkmalen genügten:

- mit gynäkologischer Behandlung im Zeitraum 1960 bis 1972
- mit einem Alter von mindestens 42 Jahren zum Zeitpunkt der stationären Behandlung
- mit dem Merkmal der Postmenopause
- mit histologisch gesichertem Karzinom der Genitalorgane.

Nach diesen Gesichtspunkten wurden insgesamt 588 Patientinnen mit histologisch gesichertem Karzinom der Genitalorgane ermittelt.

Unter diesen 588 Karzinomen waren 89 Ovarialkarzinome. Die Ovarialkarzinome hatten somit einen prozentualen Anteil an den Karzinomen der weiblichen Genitalorgane von 15,14 %. Dieses Ergebnis entspricht in etwa den Angaben im Schrifttum allgemein, so z.B. einer neueren Erhebung der

Universitäts-Frauenklinik Gießen ¹⁾, wobei die Ovarial- und Tubenkarzinome mit einem Anteil von 17 % angegeben werden.

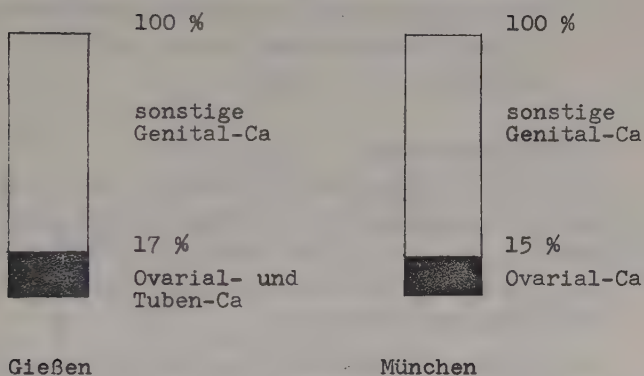


Abb. Der prozentuale Anteil der Ovarial- (und Tuben)Karzinomen an den weiblichen Genitalkarzinomen allgemein

¹⁾ Vgl. Kepp, R. und Staemmler, H.J.; Lehrbuch der Gynäkologie, 10. Aufl., a.a.O., S.108

2.3.2. Statistischer Test

Ziel dieses Abschnittes ist eine Prüfung der Hypothese:

Bei Patientinnen mit einer Postmenopause-Blutung ohne histologischem Befund ist der prozentuale Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen grösser als bei Patientinnen allgemein.

Prüfungsmaterial:

Aus einer Grundgesamtheit, nämlich dem gynäkologischen Krankengut zweier Münchner Kliniken, wurde zunächst eine Teilgesamtheit, bestehend aus stationär behandelten Patientinnen in der Postmenopause ausgewählt.

Aus dieser Teilgesamtheit wurden zwei Gruppen von Patientinnen ermittelt, wobei

- a) die Untersuchungsgruppe als einheitliches Merkmal eine Postmenopause-Blutung ohne histologischen Befund aufweist;
- b) die Vergleichsgruppe als einheitliches Merkmal ein histologisch gesichertes Karzinom der Genitalorgane zeigt.

Für diese beiden Gruppen wurde der Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen mit folgendem Ergebnis gemessen:

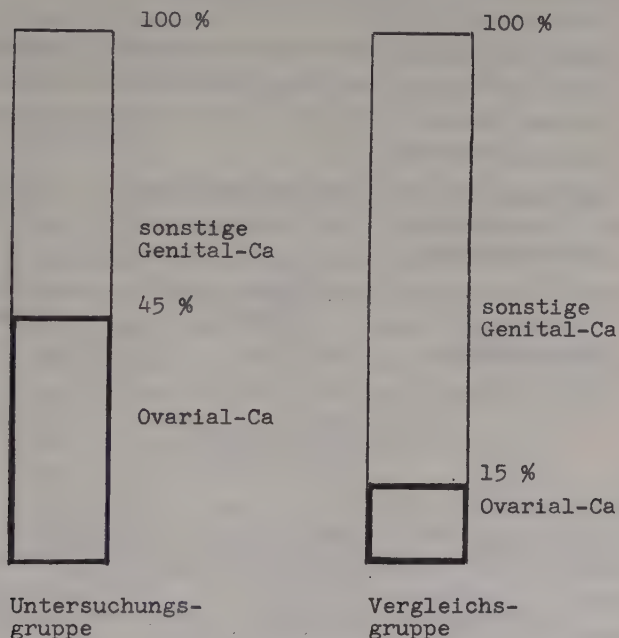


Abb.: Der prozentuale Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen

Prüfobjekt: Es ist zu prüfen, ob in beiden Gruppen der prozentuale Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen gleich oder lediglich zufällig verschieden ist.

Signifikanzniveau: Die Hypothese (Umkehr-Hypothese) der Gleichheit oder lediglich zufälligen Verschiedenheit soll mit einem Fehler 1.Art (fälschliches Ablehnen) von 1 % getestet werden.

Test: Es wird mittels Normalapproximation getestet, ob beide Gruppen aus einer Binominalverteilung stammen können (Test für die Differenz zweier Wahrscheinlichkeiten).

Wahrscheinlichkeit für Fehler 1.Art = $\alpha = 0,01$

Erhebungsdaten:

	Untersuchungs- gruppe	Vergleichs- gruppe
Gruppenumfang	$n_1 = 20$	$n_2 = 588$
Ovarial-Ca	$t_1 = 9$	$t_2 = 89$
	$p_1 = \frac{t_1}{n_1}$	$p_2 = \frac{t_2}{n_2}$
	$p_1 = 0,4500$	$p_2 = 0,1514$

$$\begin{aligned}
 W \left[-2,58 \sqrt{p_0 q_0 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \right] &= p_2 - p_1 = 2,58 \sqrt{p_0 q_0 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} = 0,99 \\
 -2,58 \sqrt{\frac{98}{608} \cdot \frac{510}{608} \left(\frac{1}{20} + \frac{1}{588} \right)} &= p_2 - p_1 = 2,58 \sqrt{\frac{98}{608} \cdot \frac{510}{608} \left(\frac{1}{20} + \frac{1}{588} \right)} \\
 -2,58 \cdot 0,084 &= p_2 - p_1 = 2,58 \cdot 0,084 \\
 -2,167 &= p_2 - p_1 = 0,2167
 \end{aligned}$$

Da $(p_2 - p_1) = -,2986$: (Umkehr-)Hypothese signifikant widerlegt.

Befund: Die (Umkehr-)Hypothese, dass beide Gruppen einen prozentualen Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen hätten, der gleich oder lediglich

zufällig verschieden wäre, ist somit signifikant widerlegt.

Bei Patientinnen mit Postmenopause-Blutungen ohne histologischen Befund ist somit der Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen deutlich grösser als bei Patientinnen in der Postmenopause mit Genitalkarzinom allgemein.

2.3.3 Ergebnis

Die durchgeführte Untersuchung hat ergeben, dass bei Patientinnen mit Postmenopause-Blutungen und einer Abrasio ohne histologischen Befund der Anteil der Ovarialkarzinome an den Genitalkarzinomen signifikant grösser ist als bei Patientinnen in der Postmenopause mit histologisch gesichertem Genitalkarzinom allgemein.

Damit ist folgende Hypothese erhärtet:

Wenn bei einer Patientin in der Postmenopause eine Blutung beobachtet wird und die Abrasio keinen histologischen Befund liefert, dann ist mit einem zeitlichen Abstand das Auftreten eines Ovarialkarzinoms mit einer grösseren als der normalen Häufigkeit zu erwarten.

Dies und nur dies ist das positive formulierbare Ergebnis dieser Arbeit.

Der systematische Unterschied zwischen Untersuchungs- und Vergleichsgruppe kann darin liegen,

dass

- bei der Abrasio in der Untersuchungsgruppe andere als Ovarialkarzinome erkannt und somit bereits ausgeschieden wurden;
- ein medizinischer Zusammenhang zwischen Postmenopause-Blutung und Ovarialkarzinom besteht.

Ein unmittelbarer Schluss derart, dass zwischen Postmenopause-Blutungen und Ovarialkarzinomen ein medizinischer Zusammenhang bestehe, kann aufgrund dieser Untersuchung nicht gezogen werden. Damit kann ebenfalls keine Aussage derart gemacht werden, dass Postmenopause-Blutungen ein Symptom für Ovarialkarzinome wären. Allerdings wurden beide Aussagen auch nicht widerlegt.

Es bleibt noch die Frage der quantitativen Aussage über die Erwartung eines Ovarialkarzinoms nach einer Postmenopause-Blutung ohne histologischen Befund zu erörtern. Kottmeier hatte folgende Beobachtung gemacht: "Wir hatten 78 Patientinnen mit spontanen Blutungen mehr als 1 Jahr nach der Menopause. Man konnte in keinem dieser Fälle einen krankhaften morphologischen Befund im Endometrium nachweisen. Nach 1 bis 5 Jahren bekamen 20 Patientinnen ein Ovarialkarzinom, das in 17 Fällen ganz inoperabel war."¹⁾ Bei dieser Beobachtung liegt also der Erwartungswert für ein Ovarialkarzinom bei 25,64 %. Dieser Erwartungswert hat sich bei der in München

¹⁾ Kottmeier, H.-L.; M.D.Stockholm, in einem Brief vom 25.4.1972 an Prof.Dr.med.Ries.

durchgeführten Erhebung nicht bestätigt, da sich hier ein Erwartungswert von lediglich 3,55 % ergeben hat, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass aufgrund der Erhebungsmethode dieser Wert etwas zu niedrig sein kann.

Eine statistisch gesicherte Aussage über den Erwartungswert kann jedoch aufgrund dieser Erhebung nicht formuliert werden.

3. Konsequenzen für die Therapie bei postklimakterischen Blutungen ohne histologischen Befund der Abrasio

Die immer noch schlechte Prognose des Ovarialkarzinoms hat sich trotz der Fortschritte in der Operationstechnik, der Röntgentherapie und der Chemotherapie kaum günstiger gestalten lassen. Die 5-Jahresheilung beträgt heute für alle Stadien günstigenfalls bis zu ca. 38 %, beim seltenen Stadium I allein ca. 80 %.¹⁾ Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind aber nur ca. 1/3 der an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen im Stadium I^{1)u.2)}; andere Autoren berichten sogar nur von 11 %³⁾ im Stadium I. Umso wichtiger ist es daher, die Ausgangsposition für die Therapie zu verbessern. Es ist deshalb erforderlich, jede, auch zunächst fernliegende Anregung aufzunehmen, die einen Hinweis geben kann, um den gefährdeten Personenkreis einzuengen. Dies war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

1) D.Da Rugne, K.Stäuble, Z.Gömöri: Die Therapie des Ovarialkarzinoms (Univ.Frauenklinik, Basel, 19.Jahrestag, Schweiz.Ges.f.Gynäkologie, Genf, 9-11.VI.1967) Gynaecologia (Basel) 163, 247-298 (1967)

2) D.Avantinos et K.Papastergiou: Les cancers primitifs de l'ovaire. Etude anatomique, clinique et thérapeutique de 149 cas. (Clin.Obstétr. et Gynéc., Univ., Athènes. 21.Congr., Lausanne, 5.-8.IX.1965. Bull.Féd.Gynéc. Obstét. franc. 17, 836-837 (1965).

3) J.G.Schenker, W.Z.Polishuk and R.Steinitz: An epidemiologic study of carcinoma of the ovary in Israel. (Dept.Obstet. and Gynecol., Hadassah Univ.Hosp. and Hebrew Univ.-Hadassah Med.School and Minist. Hlth, Jerusalem, Israel J. med.Sci. 4, 820-826 (1968)

Zunächst darf als gesichert festgehalten werden: Zweifellos ist bei Frauen, die eine postklimakterische Blutung ohne histologischen Befund hatten, in den folgenden Jahren häufiger mit dem Auftreten eines Ovarialkarzinoms zu rechnen als bei einer Kontrollgruppe. Man wird also diese Patientinnengruppe stets einer besonderen Überwachung zuführen müssen.

Sollte, wie nach der vorliegenden Arbeit nur vermutet werden kann, auch eine Hormonbehandlung eine Wachstumsstimulation eines präklinischen Tumors, oder die Auslösung eines Wachstums bei Tumorbereitschaft stattfinden, so ergäbe sich daraus die Folgerung:

Die hormonale Behandlung von Postmenopause-Blutungen muss sich auf diejenigen Patientinnen beschränken, bei denen eine organische Ursache, insbesondere ein Genitalkarzinom, mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Abklärung einer solchen Blutung sollte unter Zuhilfenahme aller zur Verfügung stehenden klinischen Massnahmen wie Abrasio, Zoelioskopie, Laparoskopie oder unter Umständen sogar auch Probelaparatomie vorgenommen werden.

Eine unmittelbare Prophylaxe, etwa in Form der Forderung nach Ovariectomie bei Postmenopauseblutungen ohne histologischen Befund, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen keinesfalls ableiten. Der Erwartungswert für ein Ovarialkarzinom von 3,5 % nach vorausgegangener postklimakterischer Blutung mit negativer Histologie könnte einen Eingriff dieser Art niemals rechtfertigen.

Literaturverzeichnis

1. Brief vom 25.April 1972 von H.-L.Kottmeier, M.D. Stockholm an Herrn Prof.Dr.Julius K.Ries, Leiter des Strahleninstituts der I.Universitäts-Frauenklinik München
2. R.Kepp u.H.J.Stemmler (begr.d.H.Martius), Lehrbuch der Gynäkologie, 10.Aufl. 1971 Georg Thieme Verlag
3. G.Kern, Gynäkologie, 1970, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. Die Pathologie, Diagnose und Behandlung von malignen Ovarialtumoren, R.M. Feroze, Ann.roy.Coll. Swg.Engl.48 129-140 (1971)
5. Die komplexe Behandl. der Ov.Carcinome O.Dcórák, V.Vebersik, M.Kricalova (st.Gynek.36, 446-448 (1971)
6. Über die Häufigkeit, Symptomatologie und Therapie des Ov.-Carcinoms: H.Schultze u.W.Weise, Landesfrauenklinik, Med.Akad., Magdeburg, Gynäk.93 (97)
7. Vorschlag zu Prophylaxe d.Ov.Ca.: E.Kent Gibbs (Dept.Obstet + Gyn.Butterworth Hospital, Grand Rapids, Mich., American.Obstet Gynec.111 (1971)
8. Vorsorgeuntersuchungen i.d.Gynäkologie, G.Martius, Phys.Med.Rehabil. 12
9. Multiple malignant tumors associated with primary carcinoma of the ovary: Barney B., Silverman R.O. Neill, J.Mikuta (Dept.Obstet.and Gyn.Univ.of Pennsylvania School Med.Philadelphia Surg.Gynec. Obstet 134 (1972)
10. Gebärmutterblutung verursachende maligne Ovarialgeschwulste, Tamás, Tuka, Jakob, Orv.Hetil 112 (1971)
11. Joachim Ufer, Hormontherapie i.der Frauenheilkunde, Walter de Gruyter-Verlag, Berlin-New York, 4.Aufl., 1972
12. A.Jakobovits, Béla Matkovics and Richárd Ferenczi: The steroid content of uterine tumours, occuring in the menopause. Magy.Nőorv. Lap.33, 427-431, 1970

13. Blutungen in der Postmenopause,
R.Larpeut, C.R. Soc.franc.Gynéc. 39(1969)
14. M.Graudenz: Ovarial Karzinom: nicht funktions-
fähige Tumoren. (Fac.de Med.Porto Alegre, R.G.S.
Rev.Ginec. Obstet. Rio de J. 125, 169-187mit engl.
Zus.fass.)
15. Paul A.Brown and Ralph M.Richart: Functioning
ovarian carcinoid tumors. Case report and review
of the literature. (Depts.Path., Obstet.Gyn.Coll.
of Physicians and Surgeons, Columbia Univ., Obstet.
Gyn.Serv., Presbyter.Hosp., New York, N.Y.
Obstet. and Gynec. 34, 390-395 (1969).
16. Ernest L.Wynder, Hideaki Dodo and Hugh R.K.Barber:
Epidemiology of cancer in the ovary. (Div.Envirnm.
Cancerogenes., Sloan-Kettering-Inst. Ca Res.,
Dept.Gyn., Memo Hosp. Ca and Allied Dis., New York,
Cancer Philad.23, 352-370 (1969).
17. G.Guglielminetti e G.Semino: In tema di diagnosi
clinica del cancro primitivo dell'ovaio.
(Ist.Clin.Ostetr.Ginecol., Univ.Genova.(Soc.Lig.,
Ostetr.e Ginecol., Genova, 18.VI.1967. Minerva ginec.
(Torino) 21, 343-347 (1969).
18. Sudarshan Vora and Vijay L.Bhargava: Clinico-
pathological study of ovarian neoplasms.
(Dept.Obstet.Gyn., Lady Hardings Med. Coll.and
Hosp., New Delhi). J.Obstet, Gynaec.India 19, 358
bis 362 (1969).
19. Zahi M.Hawwa, William A.Nahhas and Edward H.Copen-
haver: Postmenopausal bleeding. Cahey Clin.Bull.
19, 61-70 (1970)
20. F.A.Syrovatko and A.A.Nesterova: Express diagnosis
of malignant neoplasms of the ovaries by the method
of radioindication with the aid of radiophosphorus.
Akus. i Ginek.(Mosk.) 46, Nr.3, 11-14 mit engl.
Zus.fass.(1970)
21. Roy T.Parker, Charles H.Parker and George D.Wilbanks:
Cancer of the ovary. Survival studies based upon
operative therapy, chemotherapy, and radiotherapy.
Dept.Obstet. and Gyn., Duke Univ. Med.Ctr., Durham,
N.C. 93.Ann.Meet., Amer.Gyn.Soc., Hot Springs,
Va., 25.-27.V.1970. Amer.J.Obstet.Gynec. 108,
878-888 (1970).

22. Ju.E.Sirotsky: On diagnosis of the uterine tubes cancer by the method of histerosalpingography. Vop.Onkol.16, Nr.9, 21-23 mit engl. Zus.fass.(1970)
23. R.Palagi, G.Giorgi, F.Bocci: Besonderheiten der Leucozyten bei einigen Arten v.Uterus u.Ovarialcarcinom (Schola Antonom.d.Ostet.Lucca 1970)
24. A.C.W.Lewis, B.C.Davison, Familial ovarian cancer. Med.Res.Council Populat.Genet.Unit and Div.Obstet and Gyn.Oxford (1969)
25. M.Link: Die Menopausenblutung. Atologie, Diagnose und Therapie (Landesfrauenkl.Med.Akad.Magdeburg) Deutsch.Gesundheits.Wes.24 (1969)
26. G.Rieppi e.N.Delendi, Blutendes Endometrium i.d. Menopause, Osp.Civ.Udine, Riv.Ostet.Ginec.parat.49 1179 bis 1194 (1967)
27. Milek Altemann, Barbara Bobrowska Baylek, Norbert Myszor, Postmenopauseblutungen, Ginec pol.38 283-286 (1967)
28. S.R.P.Patel, Blutungen i.d.Postmenopause (Roy Hosp.for Women Sydney) Med.I.Aust.54, I 1080-1082 (67)
29. N.P.Krutkovskaya: The importance of determining pathological mitoses with endometrial hyperplasia in dysfunctional uterine bleedings. (Geb.gyn.Abt. des Med.Inst.u.Inst.d.Morphol.d.Menschen, Moskva) Sovetsk.Med.32, Nr.8,57-60 mit engl.Zus.Fass.(1969)
30. H.Serment, P.Laffargue et Cl.Vallette: Le stroma fonctionnel de l'ovaire post-menopausique existe-il? (Clin.Obstét. e Gyn., Hôp.Concept., Marseille) Soc.Endocrinol., 13.XI.1968 Ann.Endocr.(Paris) 30, 423-434 (1969)
31. J.Novotná, A.Kubátová, L.Laurová, Vl.Skoda and O.Valenta: Clinical analysis of patients with the diagnosis of metorrhagia in menopause. Csl.Gynek. 34, 591-593 mit engl.Zus.fass. (1959).
32. Zinser, H.K., Die Zytodiagnostik i.d.Gynäkologie, 2.Aufl. Fischer, Jena 1957

33. K.Herold: Welche Faktoren beeinflussen die Heilungsziffer beim Ovarialkarzinom? (Frauen- und Säuglingsklin., Karl-Marx-Stadt.) Zbl.Gynäk. 91, 1465-1472 (1969)
34. Carlos P.Lienhard: Carcinoma del ovario. Problemas de diagnostico y tratamiento. Obstet.Ginec. lat.-amer. 27, 259-265 (1969)
35. W.C.Constable, W.R.S.Birrell and I.D.Truskett: Cancer of the ovary. (Dept.R.diol.Obstet and Gyn., State Univ.of New York, Upstate Med.Ctr., Syrakuse) Sur.Gynec.Obstet. 128, 294-300 (1969)
36. J.G.Schenker, W.Z.Polishuk and R.Steinitz: An epidemiologic study of carcinom of the ovary in Israel. (Dept.Obstet.and Gynecol., Hadassah Univ.Hosp. and Hebrew Univ.-Haddasah Med.School and Minist.Hlth, Jerusalem) Israel J.med.Sci. 4, 820-826 (1968)
37. Eduardo Cáceres Alvarez y Alfonso Barbosa Borbón: Patologia ovárica en paciente mayores de cuarenta anos.(Sect.Obst.Ginec.-Hosp. S.Juan de Dios-Univ. Nacional, Bogotá. Rev.colomb.Obstet.Ginec. 19, 209-214 (1968)
38. Bosiljka Durst-Zivkovic: Ovarian hilus cells. Ginek.i Opstet.(Zagreb) 6, 291-301 mit engl. Zus.fass. (1966)
39. P.Curiel, L.Noci e A.Cattaneo: Le emorragie genitali in post-menopausa. (Clin.Ostetr.e Ginecol. Univ.Firenze) Quad.Clin.ostet.Ginec.22, 619-632 (1967)
40. G.Morresi e P.Buzzoni: Estrogenuria prima e dopo castrazione in postmenopausa. (Clin.Ostetr. e Ginecol. Univ.Firenze) Riv.Ostet.Ginec.21, 657-667 (1966)
41. D.Da Rugna, K.Stäuble und Z.Gömöri: Die Therapie des Ovarialgarzinoms. (Univ.Frauenklin.Basel) 19.Jahrestag.Schweiz.Ges.f.Gynäkol., Genf, 9.-11. VI.1967) Gynaecologia (Basel) 163, 247-298 (1967)
42. MacKay and A.H.Sellers: Ovarian cancer at the Ontario Cancer Foundation 1938-1958. (Ca-Sect., Res.and Planning Branch, Ontario Dept.of Hlth, Canad.med.Ass.J.96, 299-308 (1967)

43. G.Jung, E.Kidess, A.Closs und V.Unbehaun:
Isoenzyme der Laktatdehydrogenase beim Ovarial-
karzinom. (Univ.-Frauenklin.Tübingen) Med.Welt
N.F.18, 3112 bis 3115 (1967)
44. Hiroshi Abe, Nobuyuki Murakami, Mikiro Sakamoto
and Daisuke Araki: Discussion of the early
diagnosis of ovarian carcinoma. (Dept.Obstet.
and Gynecol. Kurume Univ.School of Med.Kurume)
Acta med.(Fukuoka) 38, 522-533 mit engl.Zus.fass.
(1968)
45. Serment, P.Lafargue et Cl.Vallette: Problèmes
endocrinologiques de métrorragies postménopausiques
dites idiopathiques. (Clin.Obstét. et Gynécol.de
Fac.Hôp.Concept.Marseille) Rev.franc.Endocr.clin.
7, 499-510 (1966)
46. R.Bene: Hémorragies post-ménopausiques. Une
statistique de 140 cas. C.R.Soc.franc.Gynéc.
36, 463-471 (1966)
47. C.Finzi e G.F.Ballarè: Le metrorragie in meno-
paua. Indagine clinico-statistica su 577 casi
occorsi presso l'IOPM di Milano nel quadriennio
1963-1966. Klinische-statistische Befunde bei
577 Fällen des Istituto Ospitaliero Provinciale
per la Maternità di Milano von 1963 bis 1966.
(Ist.Osp.Prov.per Matern.Milano) Minerva ginec.
(Torino) 19, 878-886 (1967).
48. T.Löwhagen, Ingrid Granberg and M.Nasiell:
Puncture of Douglas' pouch in the diagnosis of
ovarian cancer. Prelim.report. (Cytol.Labr., Pat.
Inst., Sabbatsbergs Sjuk Stockholm) Nord.Med.
78, 994-996 mit engl.Zus.fass. (1967).
49. D.Aravantinos et K.Papastergiou: Les cancers
primitifs de l'ovaire. Etude anatomique, clinique
et thérapeutique de 149 cas. (Clin.Obstétr.et
Gynécol., Univ.Athènes.)(21.Congr.Lausanne,
5.-8.IX.1965) Bull.Féd.Gynéc. Obstét. franc.
17, 836-837 (1965)
50. M.R.Abell: The nature and classification of
ovarian neoplasms. (Dept.path., Univ.of Michigan,
Ann Arbor). Can.med.Ass.J.94, 1102-1124 (1966)

51. E.Slot and M.Uher: Carcinoma of the endometrium. Relation between the depth of carcinoma infiltration of the myometrium and duration of the bleeding. (Dept.Obstet. and Gyn., Univ.Brno, CSSR) Neoplasma (Bratislava) 16, 77-80 (1969).
52. K.Bosselmann, H.Schwarz: Uterusschleimhautpolypen und Genitalkarzinome, Geburtsh.u.Frauenheilk. 32 (1972) 687-690, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
53. Lindfors, O. (Chirurgische Abteilung der Universität Helsinki, Finnland): Primäre Ovarial-Neoplasmen bei Säuglingen und Kindern. Eine Studie von 81 Fällen, diagnostiziert in Finnland und Schweden. Ann.Chir.Gynaec.Fenn.60 Suppl.177 (1971) 1

Jutta Frfr.v.Gumpfenberg
8136 Neufahrn
Post Percha

Neufahrn, den 17.1.75

Lebenslauf

geboren am 7.6.1949 in München
als Tochter des Professors
Dr.med.Josef Breitner, Chefarzt
der Frauenklinik vom Roten Kreuz,
München, und seiner Frau Karin,
geb. Schweitzer

verheiratet seit 15.12.72
mit Stephan Freiherr von Gumpfen-
berg, Medizinalassistent am Kreis-
krankenhaus Wolfratshausen

Schulbesuch:

1955 bis 1959 Volksschule an der Simmernstrasse,
München

1959 bis 1968 städt. Willi-Graf-Gymnasium, München
abgeschlossen mit dem Zeugnis der
Reife

Hochschulstudium:

WiSem 1968 bis Studium der Humanmedizin an der
SoSem 1974 Universität München

13. 7. 1970 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

14. 4. 1971 Ärztliche Vorprüfung

18. 6. 1974 Ärztliche Prüfung

berufliche Tätig-
keit:

seit 1.11.1974 Medizinalassistentin an der Frauen-
klinik vom Roten Kreuz, München

